

Zur Frage der Lebertoxizität von
Butylbiguanid (W 37) und N - (4 - Methyl -
Benzolsulfonyl)-N' - Butyl-Harnstoff (D 860)
auf die Rattenleber

Kanwarjit Sangha

1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555208_0062

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

**Zur Frage der Lebertoxizität von
Butylbiguanid (W 37) und N-(4-Methyl-
Benzolsulfonyl)-N'-Butyl-Harnstoff (D 860)
auf die Rattenleber**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Kanwarjit Sangha
aus Ambala/Indien

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. med. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. med. Dr. phil. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 2. 1961



INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	5
Material und Methodik	6
Ergebnisse	7
Pathologisch-anatomische Befunde	7
Diskussion der Befunde	8
Zusammenfassung	11
Literatur	12
Lebenslauf	16

EINLEITUNG:

Durch die Einführung von Sulfonylharnstoffen (=SuH) in die Diabetestherapie im Jahre 1955 (1, 2, 3) gelang es, viele Patienten, die früher mit Insulin behandelt werden mussten, auf die orale Therapieform umzustellen.

Schon im Jahre 1957 wurden andere blutzuckersenkende Substanzen von Typ der Biguanide, ebenfalls als orale Antidiabetika, an Patienten verabreicht. Für beide Gruppen von Diabetesmitteln liegen inzwischen zahlreiche Veröffentlichungen vieler Autoren vor (4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 51, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63 und 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 49, 62). Untersuchungen von Mehnert und Seitz aus dem Jahre 1958 hatten ausserdem erwiesen, dass sogar eine Kombination von SuH und Biguaniden therapeutisch von Vorteil sein kann (25). Den Erfolg dieser kombinierten oralen Behandlung konnten inzwischen zahlreiche andere Autoren bestätigen (34, 35, 36, 38, 45). Die Erst- wie auch die Nachuntersucher empfehlen diese kombinierte Behandlung besonders bei solchen Patienten, die auf SuH allein von vornherein nicht oder aber nicht mehr so ansprechen, wie es den therapeutischen Erfordernissen entspricht. In diesen Fällen bewirken die zusätzlich verabreichten Biguanide einen additiven blutzuckersenkenden Effekt und erlauben, die sonst insulinbedürftigen Patienten peroral zu behandeln. Die Verabreichung von SuH bei dieser kombinierten Therapie erwies sich deswegen als vorteilhaft, weil ihrerseits die blutzuckersenkende Wirkung dieser Substanzen eine Verringerung der Biguanidosis ermöglichte. Dies schien deswegen bedeutsam zu sein, weil höhere Gaben bestimmter Biguanidderivate häufig zu gastrointestinalen Beschwerden führten (18, 32, 28, 29, 33, 36, 39, 40, 41, 50).

Mit dem Butylbiguanid (W37) berichteten Mehnert und Seitz erstmals über ein Biguanid, das bei höherer Dosierung und starker Blutzuckersenkung nur selten zu den genannten Nebenerscheinungen führte (29). In Kombination mit SuH, also unter Dosisverringierung von W37 sahen die Autoren bei 40 Patienten, die über ein Jahr lang behandelt wurden, keinerlei Nebenerscheinungen.

Besonders wichtig ist, dass von allen Autoren bei keinem der geprüften Biguanidderivate bisher irgendwelche chronisch-toxische Schäden festgestellt wurden (31, 52, 53), was besonders wegen der bei früher verabreichten Guanidinderivaten beobachteten Leberschäden von einigen Autoren befürchtet wurde (42, 43, 44, 47, 39). Während sich alle Autoren darüber einig sind, dass die Verabreichung von SuH bei Mensch und Tier zu einer Glykogenanreicherung in der Leber führt, gehen die Meinungen bezüglich des Verhaltens des Leberglykogens nach Biguanidapplikation weit auseinander (23, 27, 22, 47, 62 und 21, 48). Leberschäden wurden jedoch bei adäquater Dosierung von keinem Autor festgestellt.

Nachdem in vorangegangenen Untersuchungen (54) anhand von Rattenversuchen von fünf Monaten Dauer die Frage der Lebertoxizität von W37 beziehungsweise W37 und D860 geprüft und verneint worden war, sollte in der vorliegenden Arbeit zur Frage des Verhaltens des Leberglykogens sowie zu Frage der Lebertoxizität nach überhöhten W37 - Gaben im Kurzversuch Stellung genommen werden.

Zu diesem Zweck schien es sinnvoll zu sein, jeweils fünf Tage lang an eine Rattengruppe W37 allein, an eine 2. Gruppe D860 allein, an eine 3. Gruppe W37 und D860 zusammen zu verabreichen und anhand histologischer Untersuchungen am Versuchsende das Verhalten des Leberglykogen zu studieren. Eine 4. Gruppe schliesslich erhielt eine bewusst überhöhte W37 - Dosis, um damit den bisher noch ausstehenden akuten Toxizitäts - Versuch durchzuführen. Als Ergänzung hierzu erhielten ausserdem einige trächtige Rattenweibchen W37, um eine mögliche Beeinflussung der Entwicklung und des Wachstums der Rattenjungen zu studieren.

MATERIAL UND METHODIK:

84 weisse Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von circa 100g pro Tier wurden in vier Gruppen eingeteilt, deren jeweiliges Durchschnittsgewicht dem Durchschnittsgewicht des Gesamtkollektives entsprach. Die Tiere wurden in Einzelkäfigen gehalten. Futter und Wasser wurde ad libitum gereicht. An fünf aufeinander folgenden Tagen wurden die Prüfsubstanzen an die Versuchstiere verabreicht. Die Applikation erfolgte mittels Schlundsonde, um einerseits sicherzustellen, dass die Tiere die volle Dosis zu sich nahmen und um andererseits die gleiche orale Applikationsform zu wählen, die bei diesen Substanzen in der Klinik üblich ist. Die Dosierung ergibt sich aus dem nachfolgenden Schema:

- Gruppe I: Jedes Tier erhält 5mg W37, gelöst in 0,5ml Wasser, das entspricht einer Menge von 50mg pro kg Körpergewicht oder etwa dem 12fachen der in der Klinik üblichen Dosierung.
- Gruppe II: Jedes Tier erhält 7,5mg D860, gelöst in 0,5ml Wasser, das entspricht einer Menge von 75mg pro kg Körpergewicht oder etwa dem 5fachen der in der Klinik üblichen Dosierung.
- Gruppe III: Jedes Tier erhält 5mg W37 wie in Gruppe I, und 7,5mg D860 wie in Gruppe II, das entspricht einer Menge von 50mg W37 und 75mg D860 pro kg Körpergewicht. Diese Dosierung entspricht für W37 dem 12fachen und für D860 dem 5fachen der in der Klinik üblichen Dosierung.
- Gruppe IV: Jedes Tier erhält 30mg W37 gelöst in 0,5ml Wasser, das entspricht einer Menge von 300mg pro kg Körpergewicht oder etwa dem 72fachen der in der Klinik üblichen Dosierung.

Ausserhalb dieser Gruppen erhielten 5 trächtige Rattenweibchen mit einem Durchschnittsgewicht von 200g, 12 Einzeldosen von jeweils 10mg W37 gelöst in 1,0ml Wasser über einen Zeitraum von 3 Wochen. Das entspricht einer Menge von 50mg pro kg Körpergewicht oder etwa dem 12fachen der in der Klinik üblichen Dosierung. Die letzte W37 Dosis wurde kurz vor dem bevorstehenden Wurf verabreicht.

Bei Tieren aller Gruppen wurden ausserdem Blutzuckerkontrollen nach der Methode von Hagedorn-Jensen durchgeführt. Die Blutabnahme erfolgte nach Kupierung der Schwanzspitze der Ratten mit Hilfe einer normalen Blutzuckerpipette.

Nach Töten der überlebenden Tiere durch Halswirbelbruch erfolgte eine vollständige Körpersekretion. Zur histologischen Untersuchung wurden in jedem Fall die Leber, (sowie Niere, Pankreas und Hypophyse) entnommen. Fixiert wurden Leber und Niere in Formalin (5%) und Carnoy'scher Lösung (sowie das Pankreas in Bouin und Hypophyse in Susa). Vom formolfixierten Gewebe wurden Fettfärbungen mit Sudan III nach Romeis ausgeführt. Das in Carnoy'scher Lösung gehärtete Material wurde in Paraffin eingebettet. Je ein Schnitt wurde mit H.E. sowie mit Best'scher Carminlösung nach Celloidinüberzug des aufgezogenen Schnittes gefärbt.

ERGEBNISSE:

In den Gruppen I bis III überlebten alle Tiere den Versuch, deren Leber histologisch untersucht wurde. In der Gruppe IV verstarben 16 von 21 Ratten vor Ende des Versuches.

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE BEFUNDE.⁺

Gruppe I: W37 in niederer Dosis

Die H.E.-Färbung der Leber zeigt in keinem Fall irgendeinen bemerkenswerten Befund. Es handelt sich im morphologischen Bild um normale Zellen. Der Fettgehalt der Leber ist sehr gering. Etwa die Hälfte der Tiere zeigt völlig fettlose Organe, im anderen Teil geringe feinstropfige Fetteinlagerungen im Cytoplasma der acinoperipheren Leberzellen. Der Glykogenegehalt der Leberzellen ist sehr gering und zwischen den Versuchstieren unterschiedlich. 10 von 21 Tieren zeigten feinschollige Einlagerungen im Cytoplasma, die Leber der übrigen Tiere war glykogenleer.

Gruppe II: D860

Die Leber lässt weder im parenchymatösen noch im mesenchymalen Anteil irgendwelche Besonderheiten erkennen. (2 Tiere waren an einer Leberinfektion in Form kleiner granulierender Knötchen erkrankt, wobei eines davon gleichzeitig eine Lipoidnephrose zeigte.) Die Fettfärbungen der Leber ergaben in 5 Fällen eine feinstropfige, diffuse Parenchymzellverfettung, während die Leberzellen der übrigen Tiere fettleer erscheinen. Bei einem kleinen Teil der Versuchstiere (5 von 21) wurden Glykogeneinlagerungen im Cytoplasma der Leberzellen in Form zarter Schollen gefunden.

Gruppe III: W37 und D860

In 7 Fällen lässt sich in der Leber eine feinstropfige Parenchymzellverfettung feststellen, welche vorwiegend in den peripheren Läppchen-

⁺ Herrn Priv.-Doz. Dr. A. Georgii (Pathol. Inst. der Universität München, Direktor Prof. Dr. W. Büngeler) bin ich für die histologische Auswertung der Befunde zu besonderem Dank verpflichtet.

anteilen lokalisiert sind. Weiter findet sich innerhalb dieser Fälle eine schwere Verfettung einzelner isolierter Leberzellen.

Glykogeneinlagerungen liessen sich in 6 Fällen sicher nachweisen; sie fanden sich als zarte Schollen im Cytoplasma; teilweise war der Glykogengehalt in allen Zellen gleichmässig, vereinzelt waren einzelne Zellen besonders glykogenreich.

Gruppe IV: W37 in hoher Dosis

Die 16, nach ein- bzw. zwei- oder dreimaliger Gabe von je 30mg W37, spontan verendeten Tiere zeigten in der Leber keinerlei Glykogen. Dagegen fanden sich bei diesen 16 Tieren feinsttropfige Leberzellverfettungen, die bei gleichmässiger Beteiligung der Leberzellen peripher etwas stärker erscheinen. Mit zunehmender Zeit nach der W37 Gabe fanden sich häufiger doppelkernige Leberzellen und schliesslich auch Kernpyknosen und vermehrte Mitosen. Bei den 5 überlebenden Tieren, die mit insgesamt 120mg W37 belastet und 3 Stunden nach der letzten (4.) W37 Gabe getötet wurden, ergaben sich etwas andere Befunde. Die Leberzellen hatten alle Glykogen eingelagert, zeigten ebenso wie die übrigen Tiere der Gruppe Fetteinlagerungen und zeichneten sich durch stärkere Kernveränderungen der Leberzellen aus. Die Kernveränderungen bestanden in den oben erwähnten doppelkernigen Leberzellen, in vereinzelt Kernpyknosen und in einem unterschiedlichem Chromatingehalt der Kerne. Bei keinem Versuchstier der Gruppe wurden Leberzellnekrosen beobachtet.

DISKUSSION DER BEFUNDE:

Wie anhand der Blutzuckerkontrollen festgestellt wurde, führen die angegebenen Dosen von W37 beziehungsweise D860 bei den Ratten der Gruppen I bis III zu keiner wesentlichen Blutzuckersenkung. Es wäre jedoch abwegig, deswegen von einer relativen Unterdosierung zu sprechen und einen Vergleich mit der applizierten Menge beim Menschen, die ja zur Blutzuckersenkung führt, abzulehnen. Es muss vielmehr daran gedacht werden, dass es sich hier nicht um diabetische Versuchstiere handelt, bei denen im Gegensatz zum zuckerkranken Patienten normale Blutzuckerspiegel vorhanden sind. Es ist deswegen im Versuch am gesunden Tier mit viel stärkeren, der Hypoglykämie entgegen wirkenden Gegenregulationen zu rechnen als beim diabetischen Individuum. Die Richtigkeit dieser Anschauung erhellt auch aus der Tatsache, dass die oralen Antidiabetika beim nichtdiabetischen Menschen nur zu einer mässigen oder zu gar keiner Blutzuckersenkung führen, jedenfalls aber nicht- wie etwa das injizierte Fremdinsulin- zum schweren hypoglykämischen Schock. Unter diesem Gesichtswinkel betrachtet, muss die verabreichte Dosis, die ja erheblich über der in der Klinik üblichen Dosierung liegt als ausreichend und für die Versuchsanordnung als richtig bezeichnet werden. Anders liegen die Verhältnisse in Gruppe IV, in der W37 in überhohen Dosen verabreicht wurde. In diese Gruppe

sollten mit einer bewusst hochgehaltenen Dosis die Ratten in die Nähe oder direkt in einen hypoglykämischen Zustand gebracht werden, den auch andere Autoren mit anderen Biguanidderivaten bei verschiedenen Tierarten beobachtet hatten und als Todesursache beschrieben. Im Gegensatz zu Gruppen I bis III wurden von uns bei Blutzuckerkontrollen von Tieren der Gruppe IV, die kurz vor dem Tode in Krämpfe verfielen, Blutzuckerwerte um und unter 30mg %, also deutlich hypoglykämische Werte festgestellt. Es darf ausdrücklich betont werden, dass aber sowohl diese niedrigen Blutzuckerwerte als auch die Krampfstände der Tiere ausschliesslich in der Gruppe IV zur Beobachtung kamen. Dass im Verhältnis mehr W37 als D860 verabreicht wurde, erklärt sich aus der Fragestellung dieser Arbeit. Denn einerseits sollen höhere Biguaniddosen zur Glykogenverarmung der Leber führen, andererseits scheinen aber die SuH bei sehr hohen Dosen den ihnen eigenen Effekt der Erhöhung des Leberglykogengehaltes zu verlieren (Bänder). Es schien deswegen zweckmässig zu sein, im Verhältnis mehr Biguanid als SuH zu verabreichen, da wir ja gerade die typischen Veränderungen des Leberglykogengehaltes durch die Biguanide und die SuH - getrennt oder zusammen verabreicht - studieren wollten.

Die Befunde der drei ersten Versuchsgruppen können miteinander verglichen werden, während die IV. Gruppe mit der W37 Belastung wegen der überhöhen Dosierung zunächst für sich betrachtet werden muss.

Es lässt sich im Aufbau und Aussehen der Leber zwischen den drei Versuchsgruppen (I) W37, (II) D860 und (III) W37 und D860 bei der gewöhnlichen H. E. Färbung kein Unterschied finden. Sie müssen ihrer Form nach als normale Organe bezeichnet werden. Gewisse Unterschiede lassen sich hinsichtlich des Fett- und Glykogengehaltes der Leberzellen feststellen.

Bei der Gruppe I und II wurde bei der Hälfte der Tiere ein färberisch sichtbarer Fettgehalt der Leberzellen nachgewiesen, während die übrigen Tiere praktisch fettfreie Organe hatten. Der Grad des Fettgehaltes übersteigt nicht den von vergleichbaren Kontrolltieren. Die Form der Leberverfettung unterscheidet sich deshalb, weil es sich in diesen Versuchsgruppen um ausgesprochen feintropfige Einlagerungen handelt, während sich bei der physiologischen Fettspeicherung der Kontrolltiere eine fein- und grobtropfige Verfettung nebeneinander findet. Die Gruppe III zeigt dagegen bezüglich ihrer Leberzellverfettung etwas besonderes. Hier kommen zu dem in I und II beschriebenen Befund noch die weitgehende Verfettung isoliert liegender Zellen hinzu. Bei diesem Befund konnte an einen toxischen Zellschaden mit Verfettung gedacht werden, ähnlich wie er zu Beginn einer Thioacetamid- oder Phalloidin-Schädigung beobachtet wird. Damit würde aber die doppelte Belastung mit zwei verschiedenen oralen Antidiabetika bei Ratten die Möglichkeiten der Entwicklung stärkerer Leberschäden näher legen.

Demgegenüber muss betont werden, dass auf Grund der von B. Vogt (54) erhobenen Befunde ein solcher Schluss nicht berechtigt ist. Bei den von B. Vogt (54) durchgeführten Langzeituntersuchungen mit den gleichen, im Kurzversuch geprüften Substanzen erwies sich vielmehr, dass gerade die kombiniert, das heisst mit W37 und D860 behandelte Gruppe am günstigsten abschnitt.

Nur ein Teil aller Tiere hatte einen nachweisbaren Glykogengehalt der Leberzellen. Im Glykogengehalt der Leber ergeben sich keine Formunterschiede zwischen den Versuchsgruppen I bis III. Zwischen den Tieren einer Gruppe wechselte der Befund von glykogenhaltiger bis zu glykogenleerer Leber. Es ergibt sich allerdings ein leichter gradueller Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich der Tierzahl. In der Gruppe I finden sich deutlich mehr glykogenhaltige Organe als in Gruppe II (10:5). Der Glykogengehalt von Gruppe II und III entsprechen einander 5:6 Tiere. Das heisst also, unter W37 lagert die Leberzelle eher mehr, auf gar keinen Fall aber weniger Glykogen ein als unter D860-Zufuhr. Diese Feststellung ist umso bemerkenswerter, als gerade nach D860 und anderen Sulfonylharnstoffderivaten eine Leberglykogenanreicherung von vielen Autoren beschrieben wird (6, 46, 64, 65), jedenfalls mehr als unter den Biguaniden (48).

Ganz anders liegen demgegenüber die Befunde bei der Gruppe IV, in der die Substanz W37 in der 6-fachen Dosis gegenüber der Gruppe I und III angewendet wurde. In den ersten drei Versuchstagen sind 16 von 21 (etwa 4/5) der Tiere spontan verendet. Obwohl es nur gelegentlich möglich war, kurz vor dem Tod der Tiere Blut zu entnehmen, deuten dennoch die vereinzelt gewonnenen Blutzuckerwerte (um und unter 30 mg%) sowie die Art des Todes in Krampfstadium auf einen schweren hypoglykämischen Schock hin. Dies steht überdies in Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren (30, 37) und unseren histologischen Befunden. Die verendeten Tiere zeigen grundsätzlich keinen Glykogengehalt der Leber mehr; die Leberzellen sind aber in jedem Fall stark verfettet. Die Form und Ausbreitung der Verfettung entspricht den vorhergehenden Gruppen, ist aber graduell stärker ausgebildet. Mit grösserem zeitlichen Abstand von der W37-Zufuhr finden sich auch vermehrt doppelkernige Leberzellen bei den verendeten Tieren. Bei den überlebenden, nach vier maliger Zufuhr von insgesamt 120 mg W37 getöteten Ratten ergeben sich nun besondere Befunde.

Zunächst waren die Leberzellveränderungen stärker und bestanden in zahlreichen doppelkernigen Zellen, in einem unterschiedlichen Chromatingehalt der Kerne und in vereinzelt Kernpyknosen. Es ist jedoch zu bemerken, dass es in keinem Fall zu Nekrosen von Leberzellen gekommen ist. Weiter war es auffällig, dass die spontan verendeten Tiere alle glykogenleere Leberzellen, die erst nach vier Tagen (120 mg W37) getöteten Tiere aber glykogenhaltige Leberzellen zeigten. Ein Fixierungsartefakt scheidet als Begründung deshalb aus, weil während des 5tägigen Versuchs alle Tiere sofort seziiert und die Leberstücke in Carnoy fixiert worden sind.

Für diese Beobachtungen können zweierlei Ursachen zur Erklärung herangezogen werden: Einerseits kann man annehmen, dass die Leberzellen der überlebenden Tiere ihre nach der ersten Sondierung zunächst verloren gegangene Fähigkeit zur Glykogenspeicherung trotz weiterer hoch dosierter Zufuhr von W37 wieder gewinnen. Andererseits ist aber die einfachere und wohl zutreffendere Erklärung darin zu sehen, dass die überlebenden Tiere nicht gezwungen waren, im Stadium eines schweren hypoglykämischen Schocks die letzten Leberglykogenreserven zur Erhöhung des Blutzuckers zu mobilisieren. Die oben erwähnten Langzeitversuche

mit W37 (54) bestätigen, dass Tiere, die über 5 Monate mit W37 Dosen, wie in Gruppe I, behandelt wurden, über reichlich Leberglykogen verfügen. Allerdings können auch diese Langzeitversuche nicht mit Sicherheit klären, warum das Verhalten des Leberglykogens bei den mit hohen Dosen belasteten Tieren des Kurzversuchs so unterschiedlich ist.

Bei der Beobachtung von 5 trächtigen Rattenweibchen konnten während der Verabreichung von 12 Einzeldosen (je 10mg W37) über einen Zeitraum von drei Wochen weder Hinweise für eine nachteilige Beeinflussung des Allgemeinzustandes der Tiere noch später an dem Wurf der Rattenjungen irgendwelche Schäden im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollserie festgestellt werden.

Zusammengefasst lässt sich folgende Aussage machen:

Die pathologisch - anatomischen Befunde in den Versuchsgruppen I bis III ergaben, dass in der angewandten niederen Dosierung von W37 und D860 keine entscheidenden, morphologisch fassbaren Veränderungen an den Lebern der Versuchstiere verursacht werden können.

Bei sehr hoher Zufuhr von W37 (72-fache therapeutische Dosis) kommt es zum Spontanod eines grossen Teils der Tiere im hypoglykämischen Schock mit Leberzellverfettung und Glykogenverarmung. An der Leber finden sich ausserdem Kernveränderungen, die als Kernunruhe und gesteigerte Zellteilungsvorgänge aufzufassen sind. Bei den überlebenden Tieren scheinen sich die Veränderungen bis auf die Kernveränderungen zurück - zu - bilden.

ZUSAMMENFASSUNG:

In der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen zur Frage der Lebertoxizität oraler Antidiabetika angestellt. Zu diesem Zweck erhielten vier Rattengruppen von insgesamt 84 Tieren entweder W37 (Butylbiguanid) allein, oder D860 allein, oder W37 und D860 kombiniert oder schliesslich W37 in bewusst überhöhter Dosierung. Der Versuch wurde über einen Zeitraum von fünf Tagen durchgeführt, die gelösten Substanzen wurden täglich per Schlundsonde appliziert. Die pathologisch - anatomischen Befunde ergaben, dass in der angewandten niederen Dosierung von W37 (12-fache therapeutische Dosis) und D860 (5-fache therapeutische Dosis) keine wesentlichen Veränderungen an der Leber der Versuchstiere festzustellen waren. Insbesondere zeigte sich der Glykogengehalt der Leber bei diesen Versuchsgruppen nicht verändert gegenüber der Norm. Lediglich bei jenen Ratten, die W37 in sehr hoher Dosierung (72-fache therapeutische Dosis) erhielten, erwies sich bei denjenigen Tieren, die im hypoglykämischen Schock starben, ein völliges Fehlen von Glykogen in der verfetteten Leber. Tiere der gleichen Gruppe, die den Versuch überlebten und bei Versuchsende getötet wurden, hatten hingegen wieder glykogenhaltige Lebern aufzuweisen. Bei der Beobachtung von trächtigen Rattenweibchen liessen sich weder während der Biguanidapplikation Nachteile für die Tiere selbst noch später an den Rattenjungen irgendwelche Schäden feststellen. Die Befunde wurden diskutiert und mit den Resultaten vorangegangener Untersuchungen verglichen.

LITERATUR:

- 1) Achelis, J.D. und R. Hardebeck: Dtsch. Med. Wschr. 80, 1452-1455, (1955).
- 2) Franke, H. und J. Fuchs: Dtsch. Med. Wschr. 80, 1449, (1955).
- 3) Bertram, F., E. Bendfeldt und H. Otto: Dtsch. Med. Wschr. 80, 1455-1460, (1955).
- 4) Erhart, G.: Naturwiss. 43, 93, (1956).
- 5) Fritz, I.B., J.V. Morton, M. Weinstein und R. Levine: Metabolism 5, 744, (1956).
- 6) Bänder, A. und J. Scholz: Dtsch. Med. Wschr. 81, 889, (1956).
- 7) Mirsky, I.A., G. Perisutti und R. Junks: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 91, 475, (1956).
- 8) Miller, M. und J.W. Craig: Metabolism 5, 162, (1956).
- 9) Sirek, A. und O.V. Sirek: Canad. Med. Ass. J. 74, 960, (1956).
- 10) Campbell, J.: Canad. Med. Ass. J. 74, 962, (1956).
- 11) Creutzfeldt, W. und K. Böttcher: Dtsch. Med. Wschr. 81, 896, (1956).
- 12) Loubtières, A.: Ann. New York Acad. Sc. 71, 4, (1957).
- 13) Pfeiffer, E.F., H. Steigerwald, W. Sandritter, A. Bänder, A. Mager, U. Becker und K. Retiene: Dtsch. Med. Wschr. 82, 1568, (1957).
- 14) Fajan, S.S., L.H. Louis, H.S. Seltzer, R.D. Johnson, R.D. Gittler, A.R. Hennes, B.L. Wajchenberg, I.P. Ackerman und J.W. Conn: Metabolism 5, 820-839, (1956).
- 15) Marble, A. und R. Camerini-Davalos: Ann. New York Acad. Sc. 71, 239, (1957).
- 16) Williams, R.H. und E.D. Henley: Arch. Int. Med. 99, 501, (1957).
- 17) Georgii, A., H. Mehnert, R. Prosiegel, H. Kastein und G. Stock: Z. gesamt. exper. Med. 131, 181, (1959).
- 18) Krall, L.P. und R. Camerini-Davalos: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 345, (1957).
- 19) Camerini-Davalos, R., H.F. Root und A. Marble: Diabetes v. 6, 74, (1957).
- 20) Pomeranze, J., H. Fujiy und G.T. Mauratoff: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 193, (1957).
- 21) Ungar, G., L. Freedman und S.L. Shapiro: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 190, (1957).

- 22) Tyberghein, J.M. und R.H. Williams: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 96, 29, (1957).
- 23) Williams, R.H., J.M. Tyberghein, P.M. Hyde und R.L. Nielsen: Metabolism 6, 311-319, (1957).
- 24) Mehnert, H.: Dtsch. Med. Wschr. 83, 1273, (1958).
- 25) Mehnert, H. und W. Seitz: Münch. Med. Wschr. 100, 1849, (1958).
- 26) Williams, R.H., D.C. Tanner und W.D. Odell: Diabetes, New York, 7, 87-92, (1958).
- 27) Steiner, D.F. und R.H. Williams: Clin. Research 6, 55, (1958).
- 28) Krall, L.P. und R. Camerini-Davalos: Arch. Int. Med. 102, 25-31, (1958).
- 29) Mehnert, H. und W. Seitz: Münch. Med. Wschr. 100, 1056, (1958).
- 30) Nielsen, R.L., H.E. Swanson, D.C. Tanner und R.H. Williams: Arch. Int. Med. 101, 211, (1958).
- 31) Krall, L.P.: Vortrag Amer. College of Physicians Atlantic City U S A, (2.5.1958).
- 32) Pomeranze, J.: J. Clin. Endocrin. Metabol. 17, 1011, (1957).
- 33) Odell, W.D., D.C. Tanner, D.F. Steiner und R.H. Williams: Clin. Research 6, 90, (1958).
- 34) Mehnert, H.: Diskussionsbemerkung III Kongress Internat. Diab. Ver. Düsseldorf (24.7.1958).
- 35) Beringer, A.: Wien. Med. Wschr. 108, 880, (1958).
- 36) Beaser, S.B.: New Engl. J. Med. v259, 25, 1207, (1958).
- 37) Ungar, G.: Diabetes v7, nr.2, 92, (1958) group discussion.
- 38) Unger, R.H., Madison, L.: Current trends in research and clinical management of Diabetes, Session IV, paper 7, (April 1959).
- 39) Otto, H.: Medizinische 27/28, 1080, (1958).
- 40) Mehnert, H.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 64. Kongress, (1958).
- 41) Seydl, G. und H. Schulleri: Med. Klin. 23, (1959).
- 42) Creutzfeldt, W.: Vort. Internat. Diab. Kong. Düsseldorf, (1958).
- 43) Otto, H.: Vort. Rh. Westf. Gesel. Inn. Med. Badneuenahr, (10.5.1958).
- 44) Creutzfeldt, W.: Dtsch. Med. J. 9, Heft 9, (1958).

- 45) Mehnert, H. und A. Georgii: Dtsch. Int. Kong. Wiesbaden, Vortrag III/87 (1959).
- 46) Beringer, A. und E. Keibl: Wien. Med. Wschr. 106, 316, (1956).
- 47) Creutzfeldt, W. und A. Moench: Endokrinologie Bd. 36, Heft 3-4, (1958).
- 48) Beringer, A., K. Hupka, K. Mösslacher, K. Moser und R. Wenger:
Wien. Med. Wschr. 108, 639, (1958).
- 49) Bertram, F.: Vort. Ges. Inn. Med. Wien, (April, 1958).
- 50) Weller, C. und A. Macaulay: Symposium on a new oral hypoglycemic agent
D B I, Houston/ Texas, 5-6. II. 1959.
- 51) Renold, A.E., D.B. Martin, B.R. Boshel und G.W. Thorn:
Ann. New York Acad. Sc. 71, 71, (1957).
- 52) Pomeranze, J.: Vort. III. Kong. Int. Diabetes Ver. Düsseldorf, (1958).
- 53) Mehnert, H. und A. Georgii: Medizinische 1, 44-47 (1959).
- 54) Vogt, B.: Inaug. Dissert. der Medizinische Fakultät München,
(1960).
- 55) Bendfeldt, E., E. Otto, R. Flügge und H. Otto: Die Medizinische 17,
634-637, (1957).
- 56) Scholz, J. und A. Bänder: Dtsch. Med. Wschr. 81, 825-826, (1956).
- 57) Stich, W., R. Marx und H. Ehrhart: Dtsch. Med. Wschr. 81, 846, (1956).
- 58) Walker, G., J.D.H. Slater, E.K. Westlake und J.D.N. Nabarro:
Brit. Med. J., 323, (10.8.1957).
- 59) Stöller, G., I. Seidler, T. Dorfmueller, M. Furtmüller und W. Endres:
Ann. of the N.Y. Acad. of Sc. 71, 280-290, (1957).
- 60) Schmid, R. und R. Blobel: Endokr. 34, Heft 3, (1957).
- 61) Petzold, H.: Ärztl. Forschung 13, (S1/162-1/167), (1959).
- 62) Williams, R.H., D.C. Tanner und W.D. Odell: 17th Ann. meeting of the
Amer. Diab. Ass. N.Y., (2.6.1957).
- 63) Hawkins, R.D., M.A. Ashworth und R.E. Haist: Canad. Med. Ass. J. 74,
972-973, (1956).
- 64) Miller, W.L. und W.E. Dulin: Science 123, 584-585, (1956).
- 65) Dulin, W.E. und R.L. Johnston: Ann. of the New York Acad. of Sc. 71,
177-191, (1957).

Herrn Professor Dr. med. W. SEITZ bin ich für die
Überlassung des Themas zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. med. H. Mehnert und Herrn Priv.-Doz.
Dr. med. A. Georgii (Patholog. Institut der Univer-
sität München) danke ich besonders für jederzeit
gewährten Rat und Unterstützung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Ich, Kanwarjit Sangha, wurde am 17. Oktober 1936 als Sohn des Major Dr. Harcharan S. Sangha und seiner Ehefrau Amarjit Sangha geb. Sekhon in Ambala/Indien geboren.

Ich besuchte von 1941-1945 die Volksschule. Anschliessend trat ich die C.B. High School zu Jullundur Cantt. ein, in der ich das Matriculation Examination abgelegt habe. 1953 bestand ich das Intermediate Science Examination der Panjab Universität. Daraufhin besuchte ich das D A V College in Jullundur, in dem ich mein B. Sc. Exam. der Universität Panjab im Jahre 1955 ablegte. Vom Wintersem. 1955/56 bis Sommersem. 1957 studierte ich an der Universität Mainz. 1957 bestand ich das Physikum. Das Wintersemester 1957/58 absolvierte ich an der Med. Akademie Düsseldorf. Vom Sommersem. 1958 bis Sommersem. 1960 studierte ich an der Universität München, wo ich am 11.2.1961 mein Staatsexamen ablegte.

